



TITLE:

長期経過観察しえた尿膜管癌5例の 臨床的検討

AUTHOR(S):

梶田, 洋一郎; 羽瀧, 友則; 賀本, 敏行; 奥野, 博; 寺井,
章人; 寛, 善行; 寺地, 敏郎; 小川, 修; 吉田, 修

CITATION:

梶田, 洋一郎 ...[et al]. 長期経過観察しえた尿膜管癌5例の臨床的検討. 泌尿器科紀要 2000, 46(10): 711-714

ISSUE DATE:

2000-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114386>

RIGHT:

長期経過観察しえた尿膜管癌 5 例の臨床的検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 小川 修教授)

梶田洋一郎*, 羽瀨 友則**, 賀本 敏行

奥野 博, 寺井 章人, 笥 善行

寺地 敏郎***, 小川 修, 吉田 修****

LONG-TERM CLINICAL RESULTS OF 5 CASES
OF URACHAL CARCINOMA

Yoichiro KAJITA, Tomonori HABUCHI, Toshiyuki KAMOTO,

Hiroshi OKUNO, Akito TERAJ, Yoshiyuki KAKEHI,

Toshiro TERACHI, Osamu OGAWA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Kyoto University School of Medicine

Five cases of urachal carcinoma experienced in our hospital during the past 20 years are reported. Surgical resection is considered as the first treatment option of this disease, and other therapies to be less beneficial. Complete surgical extirpation and detection of recurrence in the early stage are considered to be important since local recurrence occurs frequently. We enforced the bladder preserving operation for 4 patients with urachal carcinoma except for 1 case with peritonitis carcinomatosa in the initial diagnosis, and multiple surgical treatment was performed again for 2 patients with recurrence. The bladder was preserved with no evidence of malignancy in three patients for 24, 19 and 5 years, respectively. In the initial management of urachal carcinoma, we believe that bladder-preserving surgery should be considered in selected cases though close follow-up is demanded. Herein, we also report the immunohistochemical study of paraffin-embedded specimens using anti-CEA, CA19-9, CA125 and p53 monoclonal antibodies. The positive reaction was observed in 100% (5/5) for CEA, 80% (4/5) for CA19-9, and 20% (1/5) for CA125. These results suggest that CEA may be a useful marker in the diagnosis of this neoplasm and early detection of its recurrence. Nuclear accumulation of p53 was observed in 80% (4/5), but it did not correlate with the disease progression. (Acta Urol. Jpn. 46: 711-714, 2000)

Key words: Urachal carcinoma, Immunohistochemistry, p53

緒 言

尿膜管癌は全膀胱腫瘍の0.17~2.7%を占めるとされており^{1,2)}, 比較的稀な疾患である。再発率が38~50%と高く, そのほとんどは骨盤内, 膀胱, 腹壁と局所に認められるため^{3,4)}, 外科的切除の際に膀胱全摘除術か膀胱温存術のいずれを選択するか議論の別れるところである。今回われわれは長期の経過観察が可能であった5例の治療経験から, 膀胱温存術の妥当性につき検討した。また長期生存を得るには再発の早期検出が重要であるが尿膜管癌の血清マーカーにつき, パラフィン包埋切片を用いて施行した免疫組織化学染色の結果から検討した。

対 象 と 方 法

1978年1月より1997年12月までの20年間に当科で経験した尿膜管癌は5例である。年齢は30~72歳(平均55歳)であった。性別は男性4例, 女性1例であり, 腫瘍は全例膀胱鏡にて膀胱頂部に確認された。診断は全例経尿道的切除により組織学的になされており, 病理学的深達度分類はSheldonらの分類³⁾に基づいて

Table 1. Stages of urachal tumor (Sheldon et al.³⁾)

I	No invasion beyond the urachal mucosa
II	invasion confined to the urachus
IIIA	local extension into the bladder
IIIB	abdominal wall
IIIC	peritoneum
IIID	viscera other than the bladder
IVA	metastases to the regional lymph nodes
IVB	distant sites

* 現 : 奈良社会保険病院泌尿器科

** 現 : 秋田大学医学部泌尿器科学教室

*** 現 : 天理よろず相談所病院泌尿器科

**** 現 : 日本赤十字社和歌山医療センター

行った (Table 1). 5 例のうち 4 例に手術が施行され, 手術症例の観察期間は初診時より 5~24 年 (平均 16.3 年) であった.

またパラフィン包埋切片を用い免疫組織化学染色を施行した. 用いた抗体は抗 CEA 抗体 (DAKO 社 polyclonal), 抗 CA19-9 抗体 (DAKO 社 116-NS-19-9), 抗 CA125 抗体 (OVSTAIN 社 B27. 1R10), 抗 p53 抗体 (DAKO 社 DO-7) である.

結 果

5 症例の概略を Table 2 に示す

主訴はすべて血尿であり, 3 例 (60%) で尿細胞診

は陽性 (class IV または V) であった. 初診時に癌性腹膜炎であった 1 例 (症例 5) を除いた 4 例で初回手術として膀胱部分切除術が施行された. そのうち 2 例 (症例 1, 症例 3) において各々 2 回ずつ局所再発を認め, 再手術が施行された. 症例 1 は膀胱温存が可能であったが症例 3 は再発部位が膀胱頸部であったため前骨盤内臓全摘除術, 回腸導管造設術が施行された. 症例 5 は癌性腹膜炎に対し腹腔内シスプラチン投与などが施行されたが初診時より 6 カ月後に癌死した. 初回根治術が可能であった 4 例で 5 年以上の癌なし生存が得られている. またうち 3 例で最終的に膀胱温存が可能であった.

Table 2. Five cases of urachal carcinoma

症例	年齢	性別	Stage*	初回手術	初診時からの再発時期/部位	再発時の手術	初診時からの予後, 膀胱温存の可否
1	30	男	IIIA	膀胱部分切除術	7 年後/膀胱頂部~腹壁 15 年後/膀胱前腔~恥骨	7 年後/臍・尿管全摘除術+膀胱部分切除術 15 年後/膀胱部分切除術+恥骨切除術	24 年間 NED 膀胱温存
2	70	男	IIIA	膀胱部分切除術	再発なし	再発なし	19 年間 NED 膀胱温存
3	54	女	IIIA	膀胱部分切除術	2 年後/膀胱頸部 3 年後/膀胱頸部	2 年後/経尿道的膀胱腫瘍切除術 3 年後/前骨盤内臓全摘除術	17 年間 NED 回腸導管→尿管皮膚瘻
4	72	男	IIIA	臍・尿管全摘除術+膀胱部分切除術	再発なし	再発なし	5 年間 NED 膀胱温存
5	52	男	IVB	試験開腹術	—	—	6 カ月後死亡

* Stage は Sheldon の分類³⁾による.

Table 3. Serum markers and immunohistochemical staining

Case	Serum marker			Immunohistochemical staining			
	CEA	CA19-9	CA125	CEA ^{a)}	CA19-9 ^{b)}	CA125 ^{c)}	p53 ^{d)}
1	+	+	NT*	+	+	—	+
2	NT	NT	NT	+	+	—	+
3	—	NT	NT	+	—	—	—
4	—	—	—	+	+	—	+
5	+	+	+	+	+	+	+

* NT: not tested. a) Anti-CEA antibody: polyclonal, DAKO, b) Anti-CA19-9 antibody: 116-NS-19-9, DAKO, c) Anti-CA125 antibody: B27. 1R10, OVSTAIN, d) Anti-p53 antibody: DO-7, DAKO.

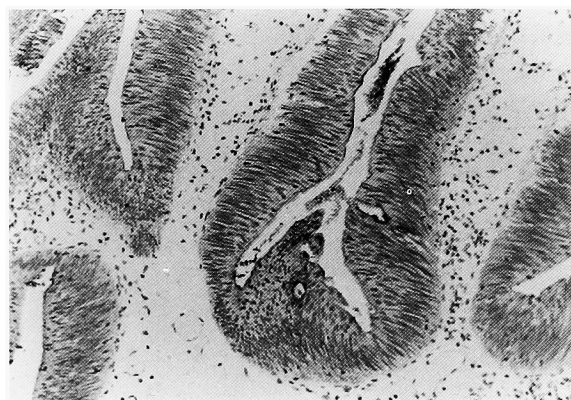


Fig. 1. Positive immunohistochemical staining against CEA antibody in case 4 (×200).

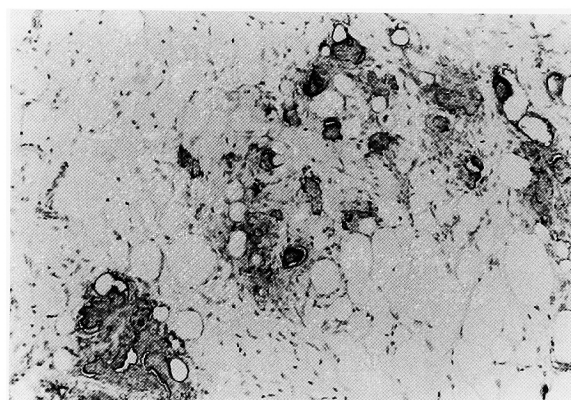


Fig. 2. Positive immunohistochemical staining against CA19-9 antibody in case 5 (×200).

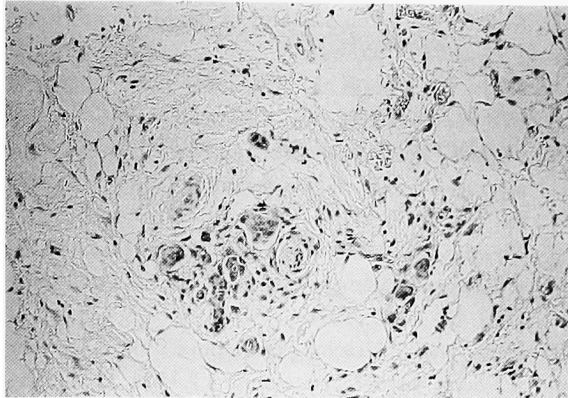


Fig. 3. Positive immunohistochemical staining against CA125 antibody in case 5 ($\times 200$).

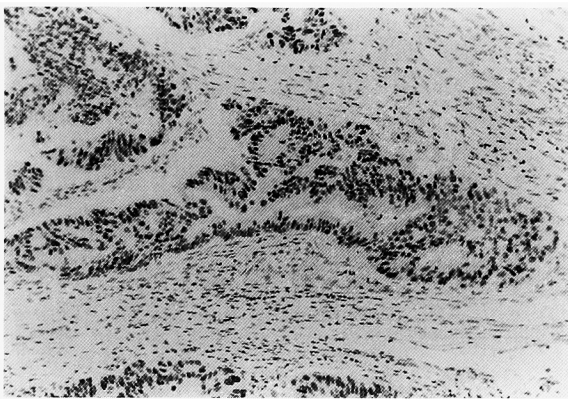


Fig. 4. Positive immunohistochemical staining against p53 antibody in case 1 ($\times 200$).

血清マーカーは測定された症例は少ないが、症例 1 では CEA と CA19-9 が再発のマーカーとなっており、症例 5 では CEA, CA19-9, CA125 が病勢のマーカーとなっていた (Table 3)。パラフィン包埋切片を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、抗 CEA 抗体で 5 例中 5 例 (100%)、抗 CA19-9 抗体で 4 例 (80%)、抗 CA125 抗体で 1 例 (20%)、抗 p53 抗体で 4 例 (80%) の陽性所見が得られた (Fig. 1～4)。

考 察

尿膜管は胎生期の内胚葉由来である尿膜の遺残物と考えられ⁵⁾、臍と膀胱頂部とを結ぶ索状組織の膀胱近位部 1/3 を占める。尿膜管より発生する癌は腺癌が最も多いとされ、その発生機序として 1) 総排泄腔由来の腺性上皮が島状に存在しており、それらが reversion (祖先がえり) を起こす⁶⁾、2) 尿膜管の上皮である移行上皮が化生変化を起こす⁷⁾、という 2 つの説が挙げられている。

臨床症状として奥村ら⁸⁾は血尿 (48.9%)、膀胱刺激症状 (排尿時痛、頻尿、残尿感) (24.5%)、下腹部腫瘤 (13.9%)、下腹部疼痛、不快感 (7.2%)、粘液排

出 (5.1%)、尿混濁 (4.2%) などを挙げている。今回検討した 5 例では全例に肉眼的血尿が認められており、また排尿時痛も 3 例に認められた。

診断基準として 1) 腫瘍が膀胱頂部または前壁または膀胱上部に限局している、2) 腫瘍は正常な膀胱粘膜に隣接しているか、たとえ潰瘍を生じた粘膜に被われていても明瞭な境界がある、3) 他の部位に原発性腺癌が存在しない、4) 腫瘍は Retzius 腔への浸潤を伴いつつ、膀胱壁内で増殖する、5) 腫瘍周囲に腺性膀胱炎、嚢胞性膀胱炎などの組織像がないこと、などが挙げられている^{6,9,10)}

臨床的に遠隔転移を認めない場合、治療の第一選択は外科的切除であり、術式として、①膀胱部分切除術、②膀胱部分切除術および臍・尿膜管全摘除術 (extended partial cystectomy または en bloc segmental resection)、③膀胱全摘除術があり、1970 年代、1980 年代に発表された文献では、②と③を合わせた膀胱全摘除術+臍・尿膜管全摘除術を推奨している報告が多く見受けられる^{3,4,6,8)}。その理由の 1 つとして、Kakizoe らは主病巣より非連続的に病変が存在する可能性を報告している⁴⁾。

しかし最近では②の術式を推奨する報告が散見されるようになった¹¹⁻¹⁴⁾。Herr は extended partial cystectomy を施行した 12 例のうち 10 例で 1～13 年の癌なし生存を得たと報告し、Sheldon の分類での stage IIIA までは extended partial cystectomy の適応になると述べている¹¹⁾。

われわれの経験した症例では、癌なし生存を得た 4 例のうち 3 例で膀胱温存が可能であった。初回手術で膀胱温存後に再発を認めた 2 例のうち 1 例は膀胱頸部であったため前骨盤内臓全摘除術が施行され、1 例は膀胱前腔から恥骨にかけて再発を認め膀胱部分切除術および恥骨切除術が施行され膀胱温存されているが、ともに 17 年間、24 年間の長期生存が得られている。このことから膀胱全摘除術は部分切除のみでは膀胱に浸潤した腫瘍を完全切除できないと判断された場合にのみ行うべきであると考えられた。また膀胱全摘除術が膀胱温存術よりもその予後において優れていたとする報告はなく¹³⁾、今回の検討からも初回手術としての膀胱温存術の選択、とくに臍・尿膜管全摘除術を加えた膀胱部分切除術の妥当性が示唆された。

長期生存を得るためには再発の早期検出が重要であり、再発検出や治療効果の判定に CEA^{15,16)}、CA19-9¹⁷⁾ や、CA125¹⁸⁾ などの血清マーカーが有用であったという報告がなされている。Torenbeck らは抗 CEA 染色の尿膜管癌の染色陽性率は 100% であったが、原発性膀胱腺癌は 52% にとどまると報告している¹⁹⁾。われわれが経験した 5 例においても CEA は全例染色陽性であり、CEA は尿膜管癌のマーカーと

なる可能性が示唆された。また p53 染色により 5 例中 4 例 (80%) で陽性であったことは注目される。癌抑制遺伝子である p53 遺伝子の変異により生じた p53 蛋白は野生株よりもターンオーバーが長くなると考えられ²⁰⁾、免疫染色により容易に変異を検出する²¹⁾。しかし症例数は少ないものの、染色性と stage あるいは予後との相関は認められなかった。p53 遺伝子の異常が尿膜管癌の発生や悪性進展にどのような役割を果たしているかは今後の検討が必要である。

結 語

1) Sheldon らの分類で stage IIIA までの尿膜管癌の初回手術として臍・尿膜管全摘除術を加えた膀胱部分切除術にて長期の生存、膀胱温存が得られる可能性が示唆された。

2) CEA は患者血清 4 例中 2 例、尿膜管癌組織 5 例中 5 例で陽性であり、尿膜管癌の腫瘍マーカーとなる可能性が示唆された。

3) p53 は尿膜管癌組織 5 例中 4 例で陽性であったが、stage や予後との相関は認められなかった。

稿を終えるにあたり、免疫組織化学染色に際し御協力、御助言を頂いた京都大学医学部病態生物医学の日合 弘教授ならびに戸田好信氏に深謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第48回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。

文 献

- Ohman U, von Garrelts B and Moberg A: Carcinoma of the urachus: review of the literature and report of two cases. *Scand J Urol Nephrol* **5**: 91-95, 1971
- 岩井省三, 井関達男, 成山隆洋, ほか: 尿膜管腫瘍性病変の 4 例. *泌尿紀要* **27**: 411-422, 1981
- Sheldon CA, Clayman RV, Gonvaltz R, et al.: Malignant urachal lesions. *J Urol* **131**: 1-8, 1984
- Kakizoe T, Matsumoto K, Andoh M, et al.: Adenocarcinoma of urachus: report of 7 cases and review of literature. *Urology* **21**: 360-366, 1983
- Beck AD, Gaudin HJ and Bonham DG: Carcinoma of the urachus. *Br J Urol* **42**: 555-562, 1970
- Begg RC: The colloid adenocarcinoma of the bladder vault arising from the epithelium of the urachal canal. *Br J Surg* **18**: 422, 1931
- Mostofi FK: Potentialities of bladder epithelium. *J Urol* **71**: 705, 1954
- 奥村 啓, 西村泰司, 長谷川潤, ほか: 尿膜管癌の 3 例. *泌尿紀要* **30**: 1255-1261, 1984
- Mostofi FK, Thomson RV and Peal AL Jr: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **8**: 741-758, 1955
- Thomas DG, Ward AM and Williams JL: A study of 52 cases of adenocarcinoma of the bladder. *Br J Urol* **43**: 4-15, 1971
- Herr HW: Urachal carcinoma: the case for extended partial cystectomy. *J Urol* **151**: 365-366, 1994
- Johnson DE, Byron HG, Abdul-Karim FW, et al.: Urachal carcinoma. *Urology* **26**: 218-221, 1985
- Henly DR, Farrow GM and Zincke H: Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* **42**: 635-639, 1993
- Pode D and Fair WR: Urachal tumors. *AUA Update Series* 10, Lesson 5: 34-39, Baltimore, AUA 1991
- 飯塚典男, 小野寺照一, 近藤直弥, ほか: 尿膜管腫瘍 9 例の治療経験. *泌尿紀要* **37**: 17-20, 1991
- 新井 豊, 神波照夫, 友吉唯夫: CEA 産生尿膜管癌の 1 例. *泌尿紀要* **95**: 1065-1068, 1989
- 小山一郎, 山崎雄一郎, 中村倫之助, ほか: CA19-9 が高値を示した尿膜管癌の 1 例. *日泌尿会誌* **86**: 1587-1590, 1995
- Guarnaccia S, Pais V, Grous J, et al.: Adenocarcinoma of the urachus associated with elevated levels of CA125. *J Urol* **145**: 140-145, 1991
- Torenbeek R, Lagendijk JH, Van Diest PJ, et al.: Value of a panel of antibodies to identify the primary origin of adenocarcinoma presenting as bladder carcinoma. *Histopathology* **32**: 20-27, 1998
- Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, et al.: Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* **8**: 531-539, 1988
- Esrig D, Spruck CH III, Nichols PW, et al.: p53 Nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* **143**: 1389-1397, 1993

(Received on April 12, 2000)
(Accepted on June 23, 2000)